

Hormona antidiurética, 2014

Antidiuretic hormone, 2014

Dr. Horacio A. Repetto^a

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.153>

NUEVAS FUNCIONES, BUENAS Y MALAS

*"El bien más alto es como el agua.
El agua da vida a 10 000 cosas sin esfuerzo.
Fluye en lugares rechazados por el hombre
y así es como el Tao."* Anónimo

LO CLÁSICO

Hace unos 400 millones de años, en el período de la historia de la Tierra llamado Devónico, los primeros animales acuáticos –nuestros antepasados– avanzaron hacia la tierra.¹ Evolutivamente necesitaban dos elementos esenciales para sobrevivir: un mecanismo para aprovechar el oxígeno de la atmósfera, y disponer de agua.

La vida (primeras células capaces de tener reacciones metabólicas y reproducirse) había comenzado en el agua, pero recién hace 3500 millones de años existen pruebas de la aparición de las *cianobacterias*, capaces de extraer hidrógeno [H] del agua, reacción fotosintética que persiste en las plantas hasta ahora. De manera que el agua no fue solo el medio para el desarrollo de la vida primitiva, fue también un material elemental para la construcción de organismos que evolucionaron.¹

Todas las moléculas de nuestros organismos están contenidas en agua, pero además todos los procesos en que participan son interacciones con la misma. "La biología comienza histórica, ontológica y pedagógicamente con el agua."²

La salida de nuestros antepasados del agua se produjo en el período Devónico, hace entre 410 y 360 millones de años. Cuando aparece la primera prueba de vida animal en la tierra –los insectos– ya

existían vegetales que permitían su supervivencia. Y ya en los insectos actuales se han descrito péptidos que aumentan la permeabilidad de las membranas al agua ("hormonas antidiuréticas").^{3,4} Los anfibios actuales disponen de una hormona antidiurética capaz de regular el balance de agua, permeabilizando la piel y la vejiga.⁵ En esta etapa evolutiva aparece concomitantemente una neurohipófisis.⁶ A los anfibios los siguieron vertebrados (reptiles) que podían trasladarse en cuatro miembros ("tetrápodos").¹

Evidentemente la búsqueda de alimento y de seguridad (sus depredadores eran más abundantes en el agua) fue exitosa, ya que la selección natural llevó a esas especies, a evolucionar hasta los mamíferos, los simios y el *homo sapiens*.

El "problema" era resolver el balance del agua. Este elemento constituye en un mamífero más de la mitad del peso corporal, y debe además mantener su distribución entre el interior de las células y el espacio extracelular. Hipotéticamente el primer desarrollo debió ser el de un sistema que permitiera detectar la necesidad de retenerla hasta llegar a una fuente. Debió existir además un sistema de sensaciones que llevara al animal a buscarla. El centro del organismo donde estuvieran estos sensores debía ser el sistema nervioso; y probablemente, dada la clásica economía de la naturaleza, ambos podrían ser compartidos por los mismos órganos.

Cinco elementos son necesarios y suficientes para constituir ese sistema:

1. un estímulo,
2. un sensor,

a. Hospital Nacional
"Prof. A. Posadas".
Director Carrera
Especialista en
Pediatria.
Facultad Ciencias
Médicas. Universidad
de Buenos Aires.

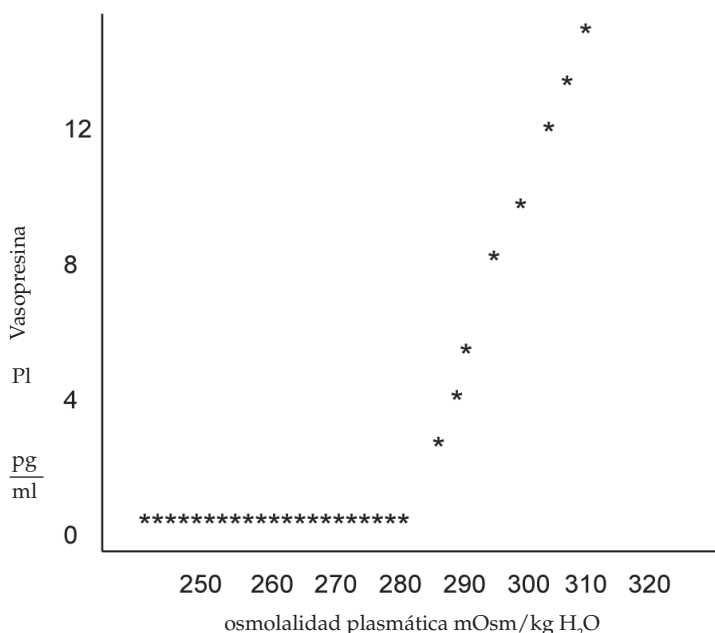
Correspondencia:
Dr. Horacio Repetto:
harepetto@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-9-2013
Aceptado: 23-9-2013

3. un mensaje,
 4. el mensajero y
 5. un regulador (efector).
1. Cuando se produce un balance negativo de agua los solutos del organismo que no se equilibran libremente de ambos lados de la membrana celular (por ejemplo, sodio, potasio, cloro) aumentan su concentración. El aumento de la osmolalidad extracelular (tonicidad) mueve agua del interior de las células al líquido extracelular. Esto disminuye el volumen de las mismas.
 2. En órganos cerebrales –ubicados alrededor de los ventrículos– llamados “órgano vasculoso de la lámina terminalis” (OVLT) y “órgano subfornical” (SFO), donde no hay barrera entre la sangre y el encéfalo, existen neuronas (*osmorreceptores*) estimuladas por este cambio osmolar que conectan con neuronas del hipotálamo ubicadas en los núcleos supraópticos (SON) y paraventricular (PVN) de la hipófisis posterior.
 3. Los *osmorreceptores* responden a la reducción de volumen generando potenciales de acción que liberan glutamato en dichos núcleos ⁷ estimulando la síntesis de *vasopresina**. En los mismos órganos –a través de las mismas células y diferentes señales o a través de células diferentes– es estimulada la sed cuando cambios del 1% de la tonicidad ya han estimulado la síntesis y liberación de la *vasopresina*.⁸
 4. En los SON y PVN se sintetiza y libera la vasopresina (hormona antidiurética, HAD), nonapéptido que poseen todos los mamíferos. La regulación osmótica de su liberación se conoce desde que Robertson desarrolló un método de radioinmunoensayo capaz de detectar sus concentraciones en el rango de pg/ml: 1,4 a 5,4 en ingesta máxima de agua o con privación hídrica en sujetos sanos

FIGURA 1. Correlación entre osmolalidad plasmática y concentración de vasopresina. La secreción comienza alrededor de los 287 mOsm/kg H₂O y aumenta en forma significativa lineal hasta el máximo de 1200-1400 mOsm/kg H₂O de osmolalidad urinaria



Fuente: Robertson GL, Mahr E, Atar S, Sinha T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* 1973;52: 2340-52.

* En este artículo se utiliza el nombre vasopresina cuando se refiere a la estructura biológica o al efecto extrarrenal de la molécula y hormona antidiurética [HAD] cuando se refiere a los efectos sobre el metabolismo del agua a nivel renal.

en equilibrio fisiológico.⁹ La correlación de la osmolalidad plasmática > 280 mosm/kg agua con las concentraciones de argenina vasopresina fue altamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 1).

Actualmente se ha demostrado la existencia de un glucopéptido, la *copeptina*, que constituye la parte carboxi-terminal de la pre-pro-vasopresina. Este péptido es liberado en la sangre en cantidades equimolares con la vasopresina, tiene mayor concentración y vida media más prolongada. Además es más estable *in vitro*, lo que lo hace un marcador mucho más accesible que la vasopresina.¹⁰ Los últimos estudios fisiopatológicos y epidemiológicos que han requerido determinación de HAD han reemplazado la vasopresina por esta molécula. Por otro lado, la disminución del volumen plasmático detectada en las aurículas cambia el umbral donde comienza la secreción.⁹ La disminución del volumen y la presión también estimulan la transcripción del gen en los SON y PVN.¹¹ Teleológicamente podría decirse que en la selección natural se favoreció el volumen de perfusión de órganos vitales sobre la tonicidad. En la clínica este fenómeno explica que exista secreción importante de HAD –debiendo estar suprimida– manteniendo la hiponatremia (hipotonicidad) en la deshidratación donde existe contracción del volumen extracelular y también en los síndromes edematosos donde, si bien el volumen extracelular está aumentado, existe contracción del volumen arterial efectivo (VAE).¹²

5. El órgano regulador (efector) del balance del agua es el riñón.

La vasopresina tiene receptores específicos en muchos órganos, pero su función reguladora la ejerce en el riñón. Han sido clonados tres receptores: V1a, V1b y V2. Son moléculas

transmembrana acopladas a la proteína G. Su estímulo genera actividades funcionales diferentes (Tabla 1).¹³

En esta sección nos ocuparemos del V2 (RV2) que tiene dos funciones principales relacionadas con la clínica:

- a. Su estímulo es transmitido a una proteína G (familia de receptores) que a su vez estimula la enzima *adenil-ciclase*; en el interior de la célula, ésta de-fosforila el ATP generando AMP cíclico (2° mensajero), que fosforila –a través de la protein-kinasa A (PKA)– moléculas que se insertan en la membrana apical de las células principales del nefrón distal permitiendo el libre pasaje del agua (aumenta hasta 1000 veces la permeabilidad). Estos canales de agua se denominan acuaporinas (AQP) y la regulada por la HAD es la AQP2 (Figura 2). Cuando la HAD es suprimida las AQP2 son desinsertadas de la membrana celular y se acumulan en vesículas citoplasmáticas donde pueden ser reutilizadas.¹⁴ Este mecanismo es uno de los fenómenos que demuestra la capacidad de economía de la evolución natural. Además, la exposición prolongada a HAD estimula la transcripción del gen de la AQP2.¹⁵

El pasaje del agua es pasivo y sigue un gradiente osmótico. Es decir que a ese nivel la tonicidad debe ser mayor en el intracelular que en la orina. Al ingresar a la célula disminuye su osmolalidad, favoreciendo su salida al intersticio –que resulta hipertónico en esa área– por las AQP 3 y 4, que son constitutivas de la membrana celular basolateral (Figura 2).

El efecto del estímulo del receptor V2 también genera aumento de reabsorción de Na por el canal epitelial de Na (ENaC) acompañado de Cl en el nefrón distal.^{16,17}

TABLA 1. Receptores de vasopresina

Subtipo	V1a	V1b	V2
Membrana	Hígado	Hipófisis	Riñón
Efecto tisular	↑ Glucogenólisis y neoglucogénesis	ACTH	↑ Antidiuresis
Otros tejidos	Contracción m. liso Agreg. plaquetas Síntesis PGs	-----	?????
Señales	IP ³ Ca ⁺⁺	IP ³ Ca ⁺⁺	AMPC

PGs: prostaglandinas. IP³: inositol-trifosfato de calcio. AMPC: adenosin-monofosfato cíclico.

Esto ha sido demostrado en células *in vitro*, ratas y humanos. La HAD, de acuerdo a estudios en ratas, también estimula los transportadores de reabsorción de electrolitos en el asa ascendente de Henle.^{18,19} Estos efectos son responsables de aumentar la concentración de electrolitos en la médula renal.

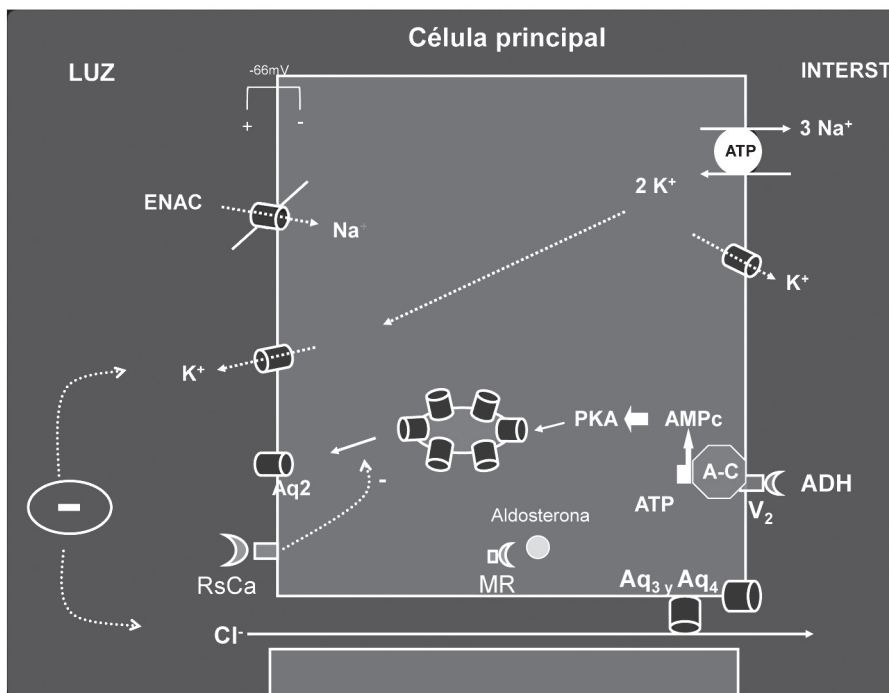
La vasopresina es también capaz de regular la reabsorción de urea en el final de los conductos colectores (recordemos que la urea constituye aproximadamente la mitad de los solutos osmóticamente activos en el intersticio medular renal). En ese nivel existen canales específicos que permiten el pasaje de urea (UT-A1 y UT-A3). Los UT-A1, al igual que las AQP se encuentran en la célula y son trasladados por acción de la HAD y se insertan en la membrana apical facilitando la reabsorción de urea. Los UT-A3 se encuentran en la membrana basolateral facilitando el pasaje de urea al intersticio renal.^{20,21}

El mecanismo de reabsorción de agua descripto requiere una alta tonicidad en el intersticio medular renal; y que la misma no sea disipada por la sangre circulante. El análisis del mismo –llamado mecanismo de contracorriente– es complejo y está más allá del contenido de esta actualización. El lector interesado puede recurrir a la bibliografía sobre el tema.²¹⁻²³

- b. La acción de la vasopresina sobre el receptor V2 extrarrenal estimula la producción de factores de la coagulación: factor VIIIc y Von Willebrandt. Sus niveles aumentan dos a tres veces sobre los basales.²⁴

Si bien este efecto no manifiesta alteraciones fisiopatológicas, la determinación de los valores del factor VIII ante la administración de desmopresina (vasopresina sintética) permite especular con una falta de respuesta del receptor V2 en un paciente con diabetes insípida nefrogénica.

FIGURA 2. Célula principal del túbulo conector y el conducto colector



A la derecha de la célula se ve el receptor V2 de HAD (proteína G) que estimula la *adenil-ciclasa*, la que defosforila el ATP generando AMP cíclico, el que activa la *proteín-kinasa A* (PKA). Ésta fosforila las acuaporinas 2 (AQP2) que se instalan en la membrana (M) apical a la izquierda de la célula, en contacto con la orina. En la membrana basolateral pueden verse las AQP 3 y 4 (constitutivas). Modificada de Diego Ripeau (cortesía).

Diabetes insípida

Dado que esta revisión intenta actualizar funciones y nuevos problemas que pueden ser generados por alteraciones de la vasopresina este tema se mencionará muy brevemente.

Se denomina diabetes insípida a la incapacidad del riñón de regular el balance de agua disminuyendo su excreción cuando el organismo percibe aumento de la tonicidad (osmolaridad efectiva) o contracción de volumen.

Puede deberse a incapacidad de producción adecuada de HAD (central) o a falta de respuesta del riñón a la HAD (renal).

Alteraciones anatómicas de la región hipotalámica o del riñón pueden hacer que la respuesta sea inadecuada. El mismo problema se presenta cuando los genes que codifican las proteínas responsables están alterados.

En el riñón hay dos proteínas que pueden tener déficit de función: el receptor de la vasopresina (RV2) (ligada al X): 85%, o la acuaporina 2 (autosómica dominante o recesiva): 15%. Si bien el diagnóstico de certeza solo puede hacerse con el estudio génico, la prueba funcional de la respuesta hemostática mencionada anteriormente²⁵ (FVIII) puede orientar. La importancia de precisar la alteración tiene que ver con el consejo genético y en el futuro probablemente con la posible existencia de tratamientos génicos.²⁵

LO NUEVO

Además de cumplir su función más importante –la regulación del balance de agua– estudios epidemiológicos y de investigación básica han demostrado que la vasopresina ejerce acciones sobre otros problemas clínicos. Existen evidencias que en las tres áreas siguientes estos efectos son deletéreos y abren un espectro de eventuales conductas médicas que se están investigando intensivamente.

1. Progresión de enfermedad renal

Como parte del efecto de concentrar la orina la HAD estimula también reabsorción de Na y urea –reduciendo su excreción– y aumenta la filtración glomerular. Estos efectos conducen a una demanda energética mayor sobre el riñón y contribuyen a balance positivo de sal (hipertensión arterial). Los primeros investigadores que llamaron la atención sobre esta posibilidad lo hicieron comprobando que en ratas parcialmente nefrectomizadas (modelo de sobrecarga de nefrón restante) que recibían un aporte mayor de agua que el grupo control

se reducía la proteinuria, la hipertrofia renal, la lesión intersticial y la mortalidad.²⁶

Si bien los datos que avalan este efecto deletéreo en el humano son estadísticos, provienen de estudios con números importantes de sujetos. En dos estudios poblacionales en Australia que incluían más de 2000 individuos cada uno, se encontró disminución del riesgo de progresión a la insuficiencia renal crónica asociado a mayor ingesta de agua: OR 0,5, IC 95% 0,32-0,77, P para la tendencia= 0,003.²⁷ Otro estudio estadístico en una comunidad (2148 individuos) mostró una correlación inversa entre el descenso del filtrado glomerular estimado y el volumen urinario.²⁸

Nuevos estudios multicéntricos con el uso de determinación de *copeptina* encontraron una correlación positiva entre el nivel de ésta y la excreción de albúmina en una cohorte de 7593 personas.²⁹

2. Progresión de enfermedades quísticas

Es en esta área donde existen más pruebas experimentales^{30,31} y estudios clínicos que muestran que la HAD, a través de la generación de AMPc en las células epiteliales renales, estimula el desarrollo y la progresión de quistes y el deterioro de la función renal en las poliquistosis. El último estudio publicado (contiene una amplia y actualizada bibliografía) sobre 1445 pacientes adultos, multicéntrico (con participación de un centro argentino), prospectivo, aleatorizado y doble-ciego ha demostrado que el bloqueo del receptor V2 de la HAD (*tolvaptan*) disminuyó el volumen y disminuyó la progresión de la insuficiencia renal en 3 años de seguimiento.³²

3. Patogénesis de enfermedades metabólicas

Los hepatocitos expresan receptores V1a, por lo que era esperable que la vasopresina ejerciera acción sobre el metabolismo hepático.³³ En la década del '70 se confirmó que la vasopresina estimula la glicogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado.³⁴

Por otro lado, en las células alfa y beta de Langerhans se expresa el receptor V1b y la vasopresina participa en la liberación de insulina o glucagón dependiendo del nivel de glucemia.³⁶

Estudios en humanos sugieren que este efecto tiene importancia clínica:

- a. Los basados en la ingesta de agua mostraron aumento del riesgo de hiperglucemia relacionado con menor ingesta en una cohorte poblacional de 3615 adultos ($p < 0,003$).³⁶

- b. Los estudios basados en dosaje de *copeptina* como marcador de concentraciones de HAD encontraron una asociación positiva entre el nivel basal y el aumento de incidencia de *diabetes mellitus*, obesidad y mayor albuminuria luego de un seguimiento durante 12 años de una cohorte de 4742 adultos.³⁷
- c. Estudios genéticos revelaron una asociación de algunos polimorfismos del receptor V1a con niveles más altos de glucemia y una tendencia a mayor prevalencia de *diabetes mellitus* en un estudio de cohorte sobre 6055 individuos.³⁸

En el estudio de cohorte poblacional mencionado sobre 4742 individuos se encontró asociación significativa de niveles de *copeptina* con hipertensión, obesidad abdominal, nivel de proteína C reactiva (inflamación) y otros signos del síndrome metabólico, especulándose que el sistema de la vasopresina podría ser un blanco para su prevención y tratamiento.³⁹

CONCLUSIÓN

La disponibilidad de por lo menos dos herramientas nuevas en el diagnóstico y el control de los efectos de la vasopresina: 1) la determinación más accesible de su concentración por medio de la *copeptina* y 2) el uso de bloqueantes del receptor renal RV2 por los vaptanes, hace necesario actualizar los conocimientos sobre esta hormona, una de las que desempeña una multitud de funciones que inciden sobre diversos aspectos de la salud. Por otro lado, las investigaciones moleculares van a llevar sin duda a acceder también al manejo de las acuaporinas.

Además, en las enfermedades donde sus efectos son deletéreos (por ejemplo: enfermedades quísticas renales, litiasis y nefrocalcinosis) la ingesta de agua es un mecanismo accesible y barato para la protección.

Cuando se tengan más datos es posible que esta recomendación también tenga indicación clínica en los nuevos efectos deletéreos mencionados. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Fortey R. Life. An unauthorized biography. HarperCollins 1997. Pág. 174.
- Ball P. H₂O. A biography of water. Orion Books 2000. Pág. 232.
- Adams et al. The genome sequencing of *drosophila melanogaster*. *Science* 2000;287:2185-95.
- Coast GM, Orchard I, Schooley DA. Advances in insect physiology. London: Academic Press; 2002. Págs. 279-409.
- Jo I, Harris W Jr. Molecular mechanisms for the regulation of water transport in amphibian epithelia by antidiuretic hormone. *Kidney Int* 1995;48:1088-96.
- Sawyer WH. Evolution of neurohypophysial principles among the vertebrates. *Am Zool* 1977;17:727-30.
- Verbalis JG. How does the brain sense osmolality. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3056-9.
- McKenna K, Tompson C. Osmoregulation in clinical disorders of thirst appreciation. *Clin Endocrin* 1998;49:139-52.
- Robertson GL, Mahr E, Atar S, Sinha T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* 1973;52:2340-52.
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of *copeptin*, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52:112-9.
- Kondo N, Arima H, Banno R, Kuwahara S, et al. Osmoregulation of vasopressin release and gene transcription under acute and chronic hypovolemia in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E337-E346.
- Peters JK. The role of sodium in the production of edema. *N Eng J Med* 1948;239:353-62.
- Carmichael MC, Kumar R. Molecular biology of vasopressin receptors. *Semin Nephrol* 1994;14:341-8.
- Brown D. The ins and outs of aquaporin-2 trafficking. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F893-F901.
- Di Giovanni SR, Nielsen S, Christensen, Knepper MA. Regulation of collecting duct water channel expression by vasopressin in Battleboro rat. *Proc Natl Acad USA* 1994;91:8984-8.
- Perucca J, Bichet DG, Bardoux P, Bouby N, Bankir L. Sodium excretion in response to vasopressin and selective vasopressin receptor antagonists. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1721-31.
- Gaeggeler HP, Guillod Y, Loffing-Cueni D, Loffing J, Dossier BC. Vasopressin-dependent coupling between sodium transport and water flow in a mouse cortical collecting duct cell line. *Kidney International* 2011;79:843-52.
- Bertuccio CA, Ibarra FR, Toledo JE, Arizurieta EB, Martin RS. Endogenous vasopressin regulates Na-K-ATPase and Na-K-cotransporter *rbcs-1* in rat outer medulla. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F265-70.
- Knepper MA, Kim G-H, Fernandez-Llama P, Ecelbarger CA. Regulation of thick ascending limb transport by vasopressin. *J Amer Soc Nephrol* 1999;10:628-34.
- Nielsen S, Terris J, Smith CP, Hediger MA, et al. Cellular and subcellular localization of the vasopressin-regulated urea transporter in rat kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5495-500.
- Fenton RA, Knepper MA. Urea and renal function in the 21st century: Insights from knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:679-88.
- Pallone TL, Turner MR, Edwards A, Jamison RL. Countercurrent exchange in the renal medulla. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2003;284:1153-75.
- Pinter GG, Shohet JL. Two fluid compartments in the renal inner medulla: a view through the keyhole of the concentrating process. *Phil Trans R Soc A* 2006;364:1551-61.
- Bichet DG, Razi M, Lonergan M, Arthus MF, et al. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino[8-D-arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1988;318:881-7.
- Robben JH, Knoers NVAM, Deen PMT. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:257-70.
- Bouby N, Bachmann S, Bichet D, Bankir L. Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am J Physiol* 1990;258:F973-9.
- Strippoli GF, Craig JC, Rochtchina E, Flood VM, et al. Fluid

- and nutrient intake and risk of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:326-34.
28. Clark WF, Sontrop JM, Macnab JJ, Suri RS, et al. Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. *Clin. J Am Soc Nephrol* 2011;6:2634-41.
 29. Meijer E, Bakker SJL, Halbesma N, de Jong PE, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int* 2010;77:29-36.
 30. Y Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:102-8.
 31. Reif GA, Yamaguchi T, Nivens E, Fujiki H, et al. Tolvaptan inhibits ERK-dependent cell proliferation, Cl(-) secretion, and *in vitro* cyst growth of human ADPKD cells stimulated by vasopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F1005-13.
 32. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, et al. for the TEMPO3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-241.
 33. Morel A, O'Carroll AM, Brownstein MJ, Lolait SJ. Molecular cloning and expression of a rat V1a arginine vasopressin receptor. *Nature* 1992;356:523-6.
 34. Hems DA, Whitton PD. Stimulation by vasopressin of glycogen breakdown and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Biochem J* 1973;136:705-9.
 35. Abu-Basha EA, Yibchok-Anun S, Hsu WH. Glucose dependency of arginine vasopressin-induced insulin and glucagon release from the perfused rat pancreas. *Metabolism* 2002;51:1184-90.
 36. Roussel R, et al. Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia. *Diab Care* 2011;34:2551-4.
 37. Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation* 2010;121:2102-8.
 38. Enhörning S, Leosdottir M, Wallström P, Gullberg B, et al. Relation between human vasopressin 1a gene variance, fat intake, and diabetes. *Am J Clin Nutr* 2009;89:400-6.
 39. Enhörning S, Struck J, Wirfält E, Hedblad B, et al. Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1065-72.

Archivos hace 75 años

Año X

Enero de 1939

Tomo XI, N° 1

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA

PUBLICACIÓN MENSUAL

(Órgano Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría)

Estrícnoterapia en difterías graves (*)

Eficacia del tratamiento intensivo (1/2 a 1 mgr. por Kgr.)

por los doctores

Antonio SabellíDel Instituto de Semiología, Hospital
de Clínicas

Director: Prof. T. Padilla

Del Hospital de Niños, Sala XI

Jefe: Dr. E. Adalid

y

Leonardo Rodríguez Gaete

Del Hospital de Niños, Sala XI

Jefe: Dr. E. Adalid

ANTECEDENTES.—La terapéutica estrícnica a las dosis habitualmente usadas en las complicaciones nerviosas de la difteria, no rinde los resultados que de ella podrían esperarse. En cambio empleada sistemáticamente, antes de la aparición de los trastornos y a dosis notablemente superiores, se evidencian sus beneficios.